

Cerebral lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats with special reference to lacuna formation and diffuse degeneration of the white matter

著者	関 錦慧
発行年	1993-03-23
その他の言語のタイトル	脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットにおける脳病変 : ことにラクーナの形成と白質のびまん性病変について ノウソツチュウ エキハツショウセイ コウケツアツシゼン ハツショウ ラット ニ オケル ノウ ビョウヘン : コトニ ラクーナ ノ ケイセイ ト ハクシツ ノ ビマンセイ ビョウヘン ニ ツイテ
URL	http://hdl.handle.net/10422/1935

氏名・（本籍）	關 錦 慧（台 湾）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博 士 第129号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成5年3月23日
学位論文題目	Cerebral lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats with special reference to lacuna formation and diffuse degeneration of the white matter (脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットにおける脳病変：ことにラクーナの形成と白質のびまん性病変について)
審 査 委 員	
主査 教授 半 田 讓 二	
副査 教授 服 部 隆 則	
副査 教授 挾 間 章 忠	

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

慢性高血圧におけるラクーナおよび白質のびまん性病変の成立機序を明らかにする目的で、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットを用い、脳病変の病理組織学的研究を行い、またそれら脳病変発生における脳浮腫およびリソソーム酵素の関与を明らかにするため、浮腫液およびリソソーム酵素に対する免疫組織化学的研究を併せ行った。

〔方 法〕

実験には8、12、16、18、20および24週齢の雄脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）および同週齢の対照雄ウイスターラットを用いた。麻酔下で左心室より灌流固定後に脳を摘出し、パラフィン薄切標本を作製した。ヘマトキシリン・エオジン染色、Kliiver-Barrera染色およびBodian染色を行い、またフィブリノーゲン、グリア細線維性酸性蛋白およびカテプシンBに対する免疫組織化学の検索を行い、脳病変を光学顕微鏡的に観察した。

〔結 果〕

実験群のSHRSPでは加齢とともに脳の病変の増強傾向があり、高齢ラットで見られた最も著明な脳病変は皮質および皮質下白質における嚢胞形成、および白質のびまん性病変であった。他方、初期の皮質変化は点状出血、海綿状変化、および壊死性血管を持つフィブリン沈着周囲の著明なグリア細胞の増加であり、白質では点状出血および浮腫であった。凝固壊死などの梗塞の所見はまれにしか認められなかった。漏出したフィブリノーゲンは皮質の漏出部位に限局せず、皮質下白質にびまん性に観察され、脳浮腫の局在は脳傷害部位とよく一致していた。カテプシンBの免疫反応は神経細胞周囲グリア、皮質の肉芽様病変中の反応性星状膠細胞および小膠細胞、また皮質下白質に増生した反応性星状膠細胞に認められた。そのような星状膠細胞の周囲には脳実質の融解性変化やミエリン染色性の消失が認められた。

[考 察]

高齢SHRSPで最もよく見られた皮質と白質の嚢胞形成は人のラクーナに相当する所見である。ラクーナの成立については種々の仮説があるが、以下の理由より脳浮腫に基づく変化と考えられる。

1) 発生部位が漏出したフィブリノーゲンの分布とよく一致する。2) SHRSPの早期変化は脳血管透過性亢進と関係しており、凝固壊死など梗塞の所見を示す症例は少なく、また壊死巣にマクロファージが少数しか観察されない。3) 浮腫と嚢胞性変化にしばしば移行像が認められる。4) 疎鬆化した組織内に神経細胞が残存している。5) ことに白質内の嚢胞病変では閉塞した血管病変が認められない。

SHRSPに見られた皮質下白質のびまん性変性はBinswanger脳病変とよく似た所見である。ミエリン染色性の消失は脳浮腫の局在と一致しており、皮質病変の存在する側に限局せず、反対側にもびまん性に見られることから、ミエリンの変性も浮腫に基づくものと考えられる。

浮腫を示す部位の反応性グリア細胞にはカテプシンB酵素の染色性の増強があり、同細胞の周囲に脳実質の融解性変化やミエリンの変性が認められた。ピノサイトーシスあるいはファゴサイトーシスという、いわゆるエンドサイトーシスにより、リソソーム酵素の活性化が起こることが知られており、このことから脳浮腫によりグリア細胞内のリソソーム酵素の活性化が起こったものと考えられる。また、カテプシンBは脳に多く存在し、ミエリン蛋白の分解にも重要な役割を果たすリソソーム酵素であることが知られている。我々は別に行った生化学的研究により、その他のリソソーム酵素の活性化の存在することを証明しており、浮腫により活性化されたリソソーム酵素が脳病変の進展に関与するものと考えられる。

[結 論]

以上の結果は、血液脳関門障害による慢性浮腫がラクーナ様の嚢胞性病変および白質のびまん性病変を引き起こすこと、また反応性星状膠細胞のリソソーム酵素が小膠細胞の同酵素と共に、高血圧性脳病変の成立に重要な役割を果たしていることを示している。

学位論文審査の結果の要旨

人の慢性高血圧患者の脳に出現する小嚢胞（ラクーナ）および白質のびまん性変性の発生機序は確定していない。この論文は、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）の脳を組織学的、免疫組織化学的に研究することにより、それらの脳病変の発生機序を明らかにしようとするものである。

1) 高齢のSHRSP の脳には皮質および皮質下白質に小嚢胞形成を伴う壊死性変化があった。他方、幼若ラットの脳変化は、皮質では点状出血、海綿状変化および壊死性血管を持つフィブリン沈着周囲の著明なグリア細胞の増生であり、白質では点状出血および浮腫性変化のみであった。梗塞の所見は非常にまれにしか認められなかった。

2) 高齢のSHRSPの皮質下白質にはびまん性にミエリンの消失が観察された。これは皮質の著明な血管病変のある側の白質だけでなく、反対側にも存在していた。

3) 免疫組織化学的に、SHRSPの脳における漏出したフィブリノーゲンは皮質の血管傷害部位に限定されず、皮質下白質にびまん性に観察され、浮腫液の貯留の分布は脳病変部位とよく一致していた。

4) 免疫組織化学的に、リソソーム酵素のカテプシンBは対照ラットではほとんど陰性であるが、

SHRSPの脳皮質では神経細胞周囲グリア、壊死性血管周囲の反応性星状膠細胞および小膠細胞、また皮質下白質に増生した星状膠細胞に同酵素が証明された。カテプシンB陽性反応を示すグリア細胞は漏出液の取り込みの亢進を示しており、同細胞周囲には脳実質の融解性変化やミエリンの消失が認められた。

以上の結果より、著者は高血圧に起因する血液脳関門の傷害による慢性浮腫が小嚢胞および白質のびまん性変性の原因となること、また浮腫に対する反応性グリア細胞のリソソーム酵素がそれらの高血圧性脳病変の成立に重要な役割を果たすと結論している。この研究は血管性痴呆の発生についての重要な情報を与えるもので、学位授与に値するものと認められた。